

明細 IAP20 Rec'd PCT COPY 29 DEC 2005
 PCT/JP2004/009766
 (including drawing)"

疼痛閾値低下抑制剤

5

技術分野

本発明は、 κ オピオイド受容体アゴニストを有効成分とする疼痛閾値低下抑制剤に関する。

10 背景技術

オピオイド受容体には、 μ （ミュー）、 κ （カッパ）および δ （デルタ）の3つが知られている（株式会社ミクス、オピオイドのすべて、25～36（1999））。 μ 受容体は、大脳皮質、扁桃核などに分布し、主な作動薬としてはモルヒネ、コデインなどがある。 κ 受容体は、視床下部や脊髄などに分布し、その作動薬としてはケトシクラゾシンなどがある。また、 δ 受容体は、錐体外路系に分布し、その作動薬としてはエンケファリンなどがある。モルヒネやコデインに代表される μ 受容体作動薬は、優れた鎮痛作用を有するものの、身体及び精神に対する依存性が強く、また、便秘を併発するなどの副作用もある。

これに対して、 κ 受容体作動薬は、モルヒネのような依存性は示さないことを特徴とし、*t r a n s - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - N - [2 - (1 - ピロリジニル) シクロヘキシル] アセトアミド (U - 50488) 、2, 2 - ジフェニル - N - [2 - (3 - (S) - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) - 1 - (S) - フェニルエチル] メチルアセトアミド (Asimadoline) などが知られている（株式会社ミクス、オピオイドのすべて、25～36（1999）、株式会社ミクス、オピオイドのすべて、213～232（1999））。*

疼痛は急性疼痛と慢性疼痛に大別されるが、急性疼痛は、組織障害に伴う痛みで組織障害との因果関係が明瞭であるのに対し、慢性疼痛は、組織障害の治癒後も続く

痛みで、はっきりした器質的原因は見出されていないが、慢性疼痛の発現には、下行性抑制系の可塑的変化が関与していることが報告されている（株式会社ミクス、オピオイド治療、246～253（2000））。痛みが長引くと徐々に疼痛閾値が低下し、これまで痛みと感じなかった動作、触覚などによっても痛みを感じるようになる。ここで、疼痛閾値とは、痛みの感じやすさをいい、より具体的には痛みと感じる最小の刺激レベル（程度）をいう。

したがって、疼痛閾値の低下は、痛みの感じやすさを増加させ、それを增幅させるので、疼痛閾値の低下を抑制することができれば、慢性疼痛を効果的に治療することが可能となる。Japan J. Pharmacol., 57, 243-250 (1991) には、慢性疼痛治療薬であるノイロトロピンは下行性抑制系を賦活化することによって疼痛閾値の低下を抑制することが報告されているが、慢性疼痛の抑制効果は必ずしも充分ではない。

発明の開示

15 上記したように、疼痛閾値の低下を抑制する薬物を探索することにより、慢性疼痛に有効な治療薬を提供することが可能となる。

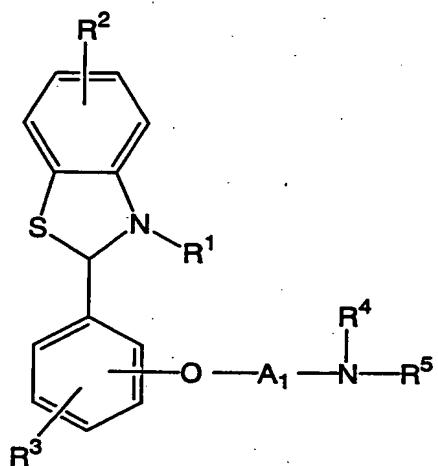
本発明者等は、種々の κ オピオイド受容体アゴニストについて、反復寒冷ストレスモデルに基づく疼痛閾値低下抑制試験を行ったところ、どの κ オピオイド受容体アゴニストも優れた疼痛閾値の低下抑制作用を有することを見出した。したがって、 κ オピオイド受容体アゴニストは、疼痛閾値の低下が原因となっている慢性疼痛を根本的に改善することができる。なお、慢性疼痛モデルのひとつである反復寒冷ストレスモデルは、下行性抑制系の機能低下が疼痛閾値の低下を引き起こすことに基づいている。

25 本発明は、 κ オピオイド受容体アゴニストを有効成分とする疼痛閾値低下抑制剤であって、特に慢性疼痛の治療に著効を奏することを特徴とする。

本発明の κ オピオイド受容体アゴニストとしては、 κ オピオイド受容体作動薬であれば特に制限されないが、例えば特開2004-2352号に

記載された化合物やアリール酢酸 (*N*-アルキル-*N*-(*N'*, *N'*-ジアルキル) アミノアルキル) アミド誘導体などが挙げられる。これらの κ オピオイド受容体アゴニストは、薬理試験の項で詳述するが、優れた疼痛閾値低下抑制作用を有する。

5 特開2004-2352号に記載された化合物としては、下記一般式で表される化合物またはその塩類が挙げられる。



10 [式中、R¹はアシル基を示し；
R²およびR³は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基]

ニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基で置換されていてもよく；

R⁴ および R⁵ は同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアル

キル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリ

5 オキシ基またはアシル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基はハロゲン

原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはその

エステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはその

エステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、ア

10 ルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、ア

リールチオ基、シアノ基、ニトロ基または複素環で置換されていてもよく

、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基

、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アル

キルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基ま

15 たは複素環は、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基

、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しく

はそのエステルで置換されていてもよく；

R⁴ と R⁵ は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子

、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエス

20 テル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはその

エステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキ

ル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコ

キシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換され

25 ていてもよく；

A₁ はアルキレン基を示す。]

上記一般式で表される化合物としては、例えば3-アセチル-6-クロ
ロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピ
ルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、3
-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソ
5 プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ
ン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-
N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニ
ル]ベンゾチアゾリン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(
N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-
10 5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、3-アセチル-5-クロロ-
2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルア
ミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、3-ア
セチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)
-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフ
15 ェニル]ベンゾチアゾリン、3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2
-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メト
キシフェニル]ベンゾチアゾリン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2
- (3-(N-(2-メトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロ
ポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、3-アセチル-6
20 -クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-メトキシメチル
オキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチ
アゾリン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロ
ピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロ
ポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、2-[2-(3
25 -(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキ
シ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾ
リン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル

—N-フェニルカルボキシエチルアミノ) プロポキシ) —5-メトキシフェニル] ベンゾチアゾリンなどが挙げられ、より好ましくは3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ) プロポキシ) —5-メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-メトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ) プロポキシ) —5-メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ) プロポキシ) —5-メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ) プロポキシ) —5-メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン、2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ) プロポキシ) —15 5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン若しくは3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-メトキシメチルオキシエチル) アミノ) プロポキシ) —5-メトキシフェニル] ベンゾチアゾリンである。

アリール酢酸 (N-アルキル-N-(N', N'-ジアルキル) アミノアルキル) アミド誘導体としては、株式会社ミクス、オピオイドのすべて、213～232(1999)に記載されているフェニル酢酸 (N-メチル-N-ピロジニルエチル) アミドの共通構造を有する化合物またはその塩類が好ましい。また、 κ オピオイド受容体作動薬はアリール酢酸 (N-アルキル-N-(N', N'-ジアルキル) アミノアルキル) アミド誘導体以外の化合物であってもよい。

これらの化合物の具体例としては、例えばU-50488 (trans-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[2-(1-ピ

ロリジニル) シクロヘキシル] アセトアミド) 、 PD-117302、
Spiradoline (2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(5
R*, 7S*, 8S*) - 7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ [4.
5] デカ-8-イル] アセタミド) 、 Enadoline (N-メチル-N-[(5
5 R, 7S, 8S) - 7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ [4.
5] デカ-8-イル] - 4-ベンゾフランアセトアミド塩酸塩) 、 HN-
11608、 BRL-52656 (S(-) - 2-(1-ピロリジニルメ
チル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル) アセチルピペリジン塩
酸塩) 、 BRL-53001 ((2S) - 1-(1-オキソ-3, 4-ジ
10 ヒドロ-(2H)-ナフト-6-イル) アセチル-2-ジメチル-アミノ
メチルピペリジン塩酸塩) 、 BRL-53114 ((-) - 1-(4-ト
リフルオロメチルフェニル) アセチル-2-(1-ピロリジニル)-3,
3-ジメチルピペリジン塩酸塩) 、 BRL-52537、 BRL-525
80、 BRL-52974、 GR-89696 (4-[(3, 4-ジクロ
15 ロフェニル) アセチル]-3-(1-ピロリジニルメチル)-1-ピペラ
ジンカルボン酸メチルエステル) 、 GR-107537 ([S-(R*,
R*)] - 5-[(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル]-4, 5, 6,
7-テトラヒドロ-4-[(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) メチル]
20 フロ [3, 2-c] ピリジン) 、 GR-44821 (1-[(3, 4-ジ
クロロフェニル) アセチル]-2-[(3-オキソ-1-ピロリジニル)
メチル] ピペリジン (Z) - 2-ブテンジオエート (1:1)) 、 GR-
102908、 GR-94839、 GR-45809、 GR-91272
25 (5-[(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル]-4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロ-4-[(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) メチル] フロ
[3, 2-c] ピリジン-1-塩酸塩) 、 GR-129083、 GR-103
545、 GR-38414、 GR-86014、 R-84760 ((3R)
-4-[[(1S)-5, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン

デン-1-イル] カルボニル] -3-(1-ピロリジニルメチル) チオモ
ルホリン-塩酸塩)、Niravoline (*N*-メチル-2-(*m*-ニトロフェニ
ル)-*N*-[(1*S*, 2*S*)-2-(1-ピロリジニル)-1-インダニ
ル]アセトアミド)、Ocfentanil (2'-フルオロー-2-メトキシ-*N*-
5 (1-フェネチル)-4-ピペリジル)アセトアニリド-塩酸塩)、Du
p-747 (*t r a n s* (+, -)-3, 4-ジクロロ-*N*-メチル-*N*
- [1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-2-(1-ピロリジ
ニル)-1-ナフタレンイル]ベンゼンアセトアミド)、ICI-1994
41、ICI-204448 ((+, -)-[3-[1-[[(3, 4-
10 ジクロロフェニル)アセチル]メチルアミノ]-2-(1-ピロリジニル)
エチル]フェノキシ]酢酸-塩酸塩)、ICI-197067 ((*S*)-
3, 4-ジクロロ-*N*-メチル-*N*-[2-メチル-1-(1-ピロリジ
ニルメチル)プロピル]ベンゼンアセトアミド-塩酸塩)、Fedotozine
((+)-(R)- α -エチル-*N*, *N*-ジメチル- α -[(3, 4,
15 5-トリメトキシベンジル)オキシ]メチル]ベンジルアミン)、
Asimadoline (2, 2-ジフェニル-*N*-[2-(3-(*S*)-ヒドロキ
シ-1-ピロリジニル)-1-(*S*)-フェニルエチル]メチルアセトア
ミド)、ADL-10-0101、ADL-10-0116、ADL-1
0-0398、ADL-01-0215、ADL-10-386, CJ-
20 15161 (4-[(1*S*)-2-[(3*S*)-3-ヒドロキシ-1-
ピロリジニル]-1-フェニルエチル]メチルアミノ-*N*-プロピル-ベ
ンズアミド)、CJC-1008、EN-3231、Xorphanol (17
- (シクロブチルメチル)-8 β -メチル-6-メチレンモルフィナン-
3-オール)メタンスルホン酸塩、KT-95、SK-9709 (Tyr-D
25 -Ala-Phe-Leu-Arg (CH₂NH) Arg-NH₂)、TAN-684、E-20
78、EMD-60400 (*N*-メチル-*N*((1*S*))-1-フェニル
-2-((3*S*)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-エチル-2

アミノーフェニルアセトアミド)、FE-200041、FE-200
665、FE-200666、PD-117302、PD-129290、
RP-61127、SB-215519、SB-215520、SEP-
130551、XE-440、ZT-52537、ZT-52656A、
5 Nalfurafine、OHM-3295、Apadoline ((+)-10-[(1R)
-メチル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-N-プロピルフェノチア
ジン-2カルボキサミド)、Tifluadom、TRK-820 ((-)-17
-(シクロプロピルメチル)-3,14 β -ジハイドロキシ-4,5 α -エポ
キシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミ
10 ド]モルフィナン塩酸塩)、HZ-2、Butorphanol、Gosha-Jinki-gan、
J-8970、MR-1268、N-CBM-TAMO、CL-89160
1などが挙げられ、より好ましくはU-50488、Asimadoline、
Spiradolineである。

本発明において、「塩類」とは、医薬として許容される塩であれば特に
15 制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の
無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石
酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン
酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カ
リウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ
20 土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩などが挙げられ
る。また、前記の一般式で表される化合物、アリール酢酸(N-アルキル
-N-(N',N'-ジアルキル)アミノアルキル)アミド骨格を有する
化合物などに幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それらの異
性体も本発明の範囲に含まれ、さらに、これらの化合物は、水和物または
25 溶媒和物の形態をとっていてもよい。

本発明の κ オピオイド受容体アゴニストは、経口でも、非経口でも投与
することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、

注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、
5 リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
10 クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤などを必要に応じて使用して、調製することができる。

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて使用して、調製することができる。

本発明は、上記疼痛閾値低下抑制剤を患者に治療に有効な量投与することからなる疼痛、特に慢性疼痛の治療方法にも関する。

κ オピオイド受容体アゴニストの投与量は、症状、年齢、剤形等により適宜選択することができる。例えば、経口剤は通常1日当たり0.1~5
000mg、好ましくは1~1000mgを1回または数回に分けて投与することができる。

本発明はさらに、疼痛閾値低下抑制剤の製造のための κ オピオイド受容体アゴニストの使用にも関する。

後述する反復寒冷ストレスによる疼痛閾値低下抑制試験の結果から明らかのように、 κ オピオイド受容体アゴニストを連続投与すれば、反復寒冷ストレスにおける疼痛閾値低下を効果的に抑制できる。したがって、 κ オピオイド受容体アゴニストは、疼痛閾値低下抑制剤として有用であり、
5 とりわけ疼痛閾値の低下が原因となっている慢性疼痛の治療に有効である。

図面の簡単な説明

図1は、各被験化合物を用いた場合のラット反復寒冷ストレスモデルに
10 おける疼痛閾値 (mmHg) の経時的变化を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の実施例を示すが、これらは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

15 [薬理試験]

1. 反復寒冷ストレスによる疼痛閾値低下抑制試験（連続投与）

実験動物に反復寒冷ストレスを負荷することにより疼痛閾値が低下することが、Hata T. et al. により Int Acad Biomed Drug Res. 11:277-280 (1996) に報告されている。そこで、上記文献に記載された方法に準じて、
20 反復寒冷ストレスモデルを作製し、各被験化合物の疼痛閾値低下に対する作用を評価した。

(反復寒冷ストレスモデルの作製)

毎日昼間(午前11時から午後6時)は、1時間毎にラットを室温(23℃ 設定)の飼育室と-3℃に設定した保冷室に常置したケージ間を交替させ、
25 また、夜間(午後6時から午前9時)は-3℃に設定した保冷室で飼育した。

(疼痛閾値測定：Randall-Selitto法)

疼痛閾値は、Randall L. O. et al. がArch. Int. Pharmacodyn. Ther., 111, 409-419 (1957)で報告している足圧痛法 (Randall - Selitto法) に従って測定した。すなわち、右後肢足を圧刺激鎮痛効果装置で次第に加圧して、啼鳴反応または逃避反応を示したときの圧力を疼痛閾値 (mmHg) とした。

5 (被験化合物溶液の調製)

κオピオイド受容体アゴニストとしては、(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [2 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルアミノ) プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン塩酸塩 (化合物A)、(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [2 - (3 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - イソプロピルアミノ) プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] ベンゾチアゾリンジアセチル酒石酸塩 (化合物B)、(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [2 - (3 - (N - (2 - エトキシエチル) - N - イソプロピルアミノ) プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] ベンゾチアゾリンジアセチル酒石酸塩 (化合物C)、2, 15 2 - ジフェニル - N - [2 - (3 - (S) - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) - 1 - (S) - フェニルエチル] メチルアセトアミド塩酸塩 (化合物D)、*trans* - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - N - [2 - (1 - ピロリジニル) シクロヘキシル] アセトアミドメタンスルホン酸塩 (化合物E)、(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [2 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン塩酸塩 (化合物F)、3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [2 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルアミノ) - 1 - メチルプロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン塩酸塩 (化合物G)、(+) - 2 - [2 - (3 - (N - (2 - アセトキシエチル) - N - イソプロピルアミノ) プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 3 - アセチル - 6 - クロロベンゾチアゾリン塩酸塩 (化合物H)、(+) - 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [2 - (3 - (N - イソプロピル - (N - メトキシメ

チルオキシエチル) アミノ) プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] ベンゾチアゾリン塩酸塩 (化合物 I) 、 2 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - N - [(5 R', 7 S', 8 S') - 7 - (1 - ピロリジニル) - 1 - オキサスピロ [4. 5] デカ - 8 - イル] アセトアミドメタンスル

5 ホン酸塩 (化合物 J) および 3 - アセチル - 6 - クロロ - 2 - [2 - (3 - (N - (2 - エトキシエチル) - N - イソプロピルアミノ) プロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] ベンゾチアゾリンジアセチル塩酸塩 (化合物 K) を用い、また、比較化合物としては非ステロイド系抗炎症・鎮痛薬の代表的化合物であるジクロフェナク (化合物 L) を用いた。各被験化合物は 1 %
10 のメチルセルロース溶液あるいは 0.9 % の生理食塩液に溶解し、体重 1 kg 当たり 5 mL の投与量となるように被験化合物溶液を調製した。

なお、コントロールとして、経口投与試験の場合は 1 % のメチルセルロース (溶媒のみ) を、皮下投与試験の場合には 0.9 % の生理食塩液を用いた。

15 (被験化合物の投与経路および用量)

化合物 A, B, C, F, G, H, I については 3 mg/kg、化合物 D については 100 mg/kg、化合物 K については 10 mg/kg をそれぞれ経口投与した。また、化合物 E, J については 3 mg/kg を皮下投与した。

(試験方法)

20 反復寒冷ストレスを負荷した日から 1 日 1 回、被験化合物溶液を胃内強制経口投与あるいは背側皮下投与した。疼痛閾値は、Randall-Selitto 法に従い、ストレスを負荷した日から毎日、ラットを 2 時間程度室温環境で飼育した後、つぎの被験化合物を投与する前に測定した。

図 1 は、各被験化合物 (化合物 A ~ D) を用いた場合のラット反復寒冷ストレスモデルにおける疼痛閾値 (mmHg) の経時的变化 (被験化合物投与後 1 日) を示し、表 1 は、各被験化合物 (化合物 A ~ L) を用いた場合の反復寒冷ストレスを負荷してから 8 日後の各被験化合物の疼痛閾値低下

抑制率を示す。なお、疼痛閾値低下抑制率（%）は、溶媒投与群の疼痛閾値を基準にして、下式により算出した。また、図1および表1中の疼痛閾値、疼痛閾値低下抑制率は、各5～6例の平均値を示す。

5 疼痛閾値低下抑制率（%）＝

$$\left(1 - \frac{\text{溶媒投与群2の疼痛閾値} - \text{被験化合物投与群の疼痛閾値}}{\text{溶媒投与群2の疼痛閾値} - \text{溶媒投与群1の疼痛閾値}} \right) \times 100$$

表1

	被験化合物	ストレス負荷	疼痛閾値低下抑制率（%）
実施例1	化合物A	あり	52.1
実施例2	化合物B	あり	53.9
実施例3	化合物C	あり	73.4
実施例4	化合物D	あり	45.0
実施例5	化合物E	あり	59.6
実施例6	化合物F	あり	43.1
実施例7	化合物G	あり	32.8
実施例8	化合物H	あり	34.5
実施例9	化合物I	あり	43.1
実施例10	化合物J	あり	40.4
実施例11	化合物K	あり	62.7
比較例1	化合物L	あり	2.0
溶媒投与群1	—	あり	0.0
溶媒投与群2	—	なし	100.0

図1から明らかなように、溶媒投与群1（ストレス負荷あり）においてはラットに反復寒冷ストレスを負荷すると負荷後5日をプラトーに顕著な疼痛閾値の低下が認められた。表1から明らかなように、 κ オピオイド受容体アゴニスト（実施例1～11）は、この疼痛閾値の低下を抑制しているのに対し、非ステロイド性抗炎症薬であるジクロフェナク（比較例1）は、疼痛閾値低下抑制作用は全く認められなかった。 κ オピオイド受容体アゴニスト（実施例1～11）の疼痛閾値低下抑制率は、33～73%であるのに対し、非ステロイド性抗炎症薬であるジクロフェナク（比較例1）では、疼痛閾値低下抑制作用は全く認められなかった。

2. 反復寒冷ストレスによる疼痛閾値低下抑制試験（単回投与）

10 反復寒冷ストレスを負荷した日から8日後に各被験化合物（化合物A～D）を一回投与する以外は、前述した「1. 反復寒冷ストレスによる疼痛閾値低下抑制試験（連続投与）」と同様の操作を行って、各被験化合物の投与24時間後の疼痛閾値を測定した。

15 表2は、反復寒冷ストレス負荷後8日に、各被験化合物を投与した後、24時間経過時の疼痛閾値（mmHg）および疼痛閾値低下抑制率を示す。なお、表2中の疼痛閾値及び疼痛閾値低下抑制率は、各6例の平均値を示す。

表2

	被験化合物	ストレス負荷	疼痛閾値 (mmHg)	疼痛閾値低下抑制率 (%)
実施例12	化合物A	あり	21.7	0
実施例13	化合物B	あり	21.5	-1.9
実施例14	化合物C	あり	21.7	0
実施例15	化合物D	あり	21.5	-1.9
溶媒投与群3	-	あり	21.7	0
溶媒投与群4	-	なし	30.7	100

(試験結果)

表2に示す通り、8日間ストレスを負荷したラットは負荷していないラットと比較して明らかに疼痛閾値の低下が認められた。そのストレスを負荷したラットに κ オピオイド受容体アゴニストを投与すると投与後24時間経過時の疼痛閾値は溶媒投与群と比較して差は認められなかった。

(考察)

連続投与および単回投与の反復寒冷ストレスによる疼痛閾値低下抑制試験の結果より、本発明の疼痛閾値低下抑制剤は、投与後24時間以上経過して薬物が血中に存在しなくなっても疼痛閾値の低下を抑制する。すなわち、本発明の疼痛閾値低下抑制剤は、薬物が血中に存在するときに作用が発現する対処療法的な薬剤ではなく、一日一回程度の服用で、長時間に渡って疼痛閾値を正常に維持できることに特徴があるので、疼痛閾値の低下を伴う疾患を根本的に改善することを可能とする。

[製剤例]

15 本発明の疼痛閾値低下抑制剤の一般的な製剤例を以下に示す。

1) 錠剤

处方1 100mg中

化合物A	1 mg
乳糖	66.4 mg
トウモロコシデンプン	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

25 上記处方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る（以

下の処方の錠剤も同じ）。また、化合物Aおよび添加物の量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

2) カプセル剤

処方 1 150 mg 中

5	化合物B	5 mg
	乳糖	145 mg

化合物Bと乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

10

産業上の利用可能性

κ オピオイド受容体アゴニストは、疼痛閾値低下抑制剤として有用であり、とりわけ疼痛閾値の低下が原因となっている慢性疼痛の治療に有効である。

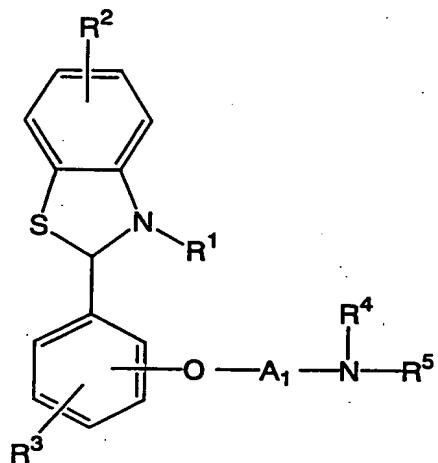
15

請求の範囲

1. κ オピオイド受容体アゴニストを有効成分とする疼痛閾値低下抑制剤。

5 2. 慢性疼痛の治療に適用することを特徴とする請求項1記載の疼痛閾値低下抑制剤。

3. κ オピオイド受容体アゴニストが下記一般式で表される化合物またはその塩類である請求項1～2記載の疼痛閾値低下抑制剤。



10

[式中、R¹はアシル基を示し；

R²およびR³は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アル

15 コキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基

、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基で置換されていてもよく；

5 R⁴ およびR⁵ は同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはその

10 エステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基

15 、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基または複素環は、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

20 R⁴ とR⁵ は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、

25 水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

A1はアルキレン基を示す。]

4. κ オピオイド受容体アゴニストが、(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-メトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン、(+)-2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-メトキシメチルオキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン若しくは3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリンジアセチルまたはそれらの塩類である請求項3記載の疼痛閾値低下抑制剤。

5. κ オピオイド受容体アゴニストがアリール酢酸(N-アルキル-N-(N', N'-ジアルキル)アミノアルキル)アミド誘導体である請求項1~2記載の疼痛閾値低下抑制剤。

6. アリール酢酸(N-アルキル-N-(N', N'-ジアルキル)アミノアルキル)アミド誘導体が、*t r a n s*-2-(3, 4-ジ

クロロフェニル) - *N*-メチル-*N*-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシリ]アセトアミド、2,2-ジフェニル-*N*-[2-(3-(*S*)-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1-(*S*)-フェニルエチル]メチルアセトアミド若しくは2-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-*N*-[(5*R'*,7*S'*,8*S'*)-7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4.5]デカ-8-イル]アセトアミドまたはそれらの塩類である請求項5記載の疼痛閾値低下抑制剤。

7. κ オピオイド受容体アゴニストを継続して投与することを特徴とする請求項1~6のいずれかに記載の疼痛閾値低下抑制剤。

8. 請求項1~7のいずれかに記載の疼痛閾値低下抑制剤を患者に治療に有効な量投与することからなる、慢性疼痛の治療方法。

9. 疼痛閾値低下抑制剤の製造のための κ オピオイド受容体アゴニストの使用。

要約書

本発明は、疼痛閾値の低下を抑制する作用のある薬物を提供することを
課題とする。 κ オピオイド受容体アゴニストは、疼痛閾値の低下を効果的
5 に抑制するので、疼痛閾値低下抑制剤として有用である。

Fig. 1

